

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935.

N°

THÈSE

120

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alexandre DRAGOMIRESCO

Né le 7 Février 1899, à Bucarest (Roumanie)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

LA CHRYSOTHERAPIE
en dehors de la Tuberculose Pulmonaire

Président : M. LOEPER, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

—
1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935.

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Alexandre DRAGOMIRESCO

Né le 7 Février 1899, à Bucarest (Roumanie)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

LA CHRYSOTHERAPIE en dehors de la Tuberculose Pulmonaire

Président : M. LOEPER, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

—
1935

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FLESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
»	BEZANCON.
»	CARNOT.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GULLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurol. et Psychiâtrie.
BÉNARD (Henri) . . .	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) .	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROCC	Patholog. chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Patholog. chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Patholog. chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngol.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologiq.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale.
LEVEUF	Patholog. chirurgicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiâtrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Patholog. chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologiq.
PETIT-DUTAILLIS . . .	Patholog. chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Patholog. chirurgicale.
RICHEL	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Patholog. chirurgicale.
SÉZARY	Dermatol. et syphiligr.
TROISIER	Pathol. expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VALLÉRY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VELTER	Ophthalmologie.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Patholog. chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologiq.
LEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.
BRULÉ	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HARVIER	Clinique médicale.
LIAN	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT	Clinique chirurgicale.

MM.

REITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
ROCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

NM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique à la Faculté de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Membre de l'Académie de Médecine

*Pour le grand honneur qu'il nous a
fait de présider cette thèse,*

A MON MAITRE LE DOCTEUR RIST

Médecin de l'Hôpital Laennec

Avec toute ma reconnaissance,

A MES MAITRES D'EXTERNAT

LE DOCTEUR TRÉMOLIÈRES

Médecin des Hôpitaux

LE DOCTEUR VAUX

Chirurgien des Hôpitaux

LE DOCTEUR WEIL-HALLE

Médecin des Hôpitaux

LE DOCTEUR CATHALA

Accoucheur des Hôpitaux

LE DOCTEUR LE MÉE

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

LE DOCTEUR M. P. WEIL

Médecin des Hôpitaux

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

La chimiothérapie est une des conquêtes les plus éclatantes de la médecine moderne. Grâce à elle et à la magnifique impulsion que lui a donné Ehrlich, des maladies telles que la syphilis, le leishmanioses, les trypanosmiasés, etc, ont changé complètement de pronostic et comptent aujourd'hui parmi les maladies les plus curables.

A mesure que l'arsenal chimiothérapique s'accroît et que nous connaissons mieux le mécanisme d'action des divers agents, de nouveaux problèmes surgissent sans cesse, les uns d'ordre pratique, les autres plus théoriques. Toute une nouvelle science s'est créée autour de la chimiothérapie, cherchant de nouveaux agents, déterminant des indications, étudiant les accidents thérapeutiques et cherchant à y remédier. Cette science chimiothérapique représente une discipline spéciale, ayant ses méthodes et ses techniques propres, sa terminologie spéciale et dont les progrès, nous n'en doutons pas, sont destinés à révolutionner l'art de guérir.

Cependant, les voies tout d'abord divergentes

des deux branches rivales de la thérapeutique anti-infectieuse, biologique et chimique, tendent actuellement à converger de plus en plus. La chimiothérapie, tout comme les vaccins et les sérums, apparaît comme une méthode exaltant les forces défensives de l'organisme. Les idées d'Erlich sur une attaque directe des agents pathogènes par la substance chimique, les neutralisant en quelque sorte, ne se vérifient plus guère.

Il en est de même de la prétendue spécificité des agents chimiothérapiques. Nous savons aujourd'hui que la plupart des agents chimiques agissent sur tout un groupe de microbes ou de parasites et aucun d'eux ne borne son action sur un seul d'entre eux. Ainsi les composés arsenicaux possèdent un pouvoir thérapeutique sur de nombreux parasites unicellulaires autres que le tréponème de la syphilis.

C'est ainsi que les sels d'or dont la principale indication est constituée par la tuberculose pulmonaire se sont montrés actifs dans de nombreux cas. Ces indications secondes des médicaments chimiothérapiques méritent d'être soulignées car l'indication principale attire généralement toute l'attention et l'on a tendance à les oublier. Notre but, dans ce travail, est de montrer que les dérivés auriques peuvent rendre des services considérables dans di-

verses circonstances. Chemin faisant, nous insistons sur certains points qui concernent le mécanisme d'action de ces substances, les conditions chimiques et biologiques de son activité thérapeutique, etc.

*
* *

Nous suivrons dans notre travail le plan suivant :

I. Historique.

II. Conditions chimiques de l'activité thérapeutique.

III. Localisations tuberculeuses en dehors du poumon.

IV. Dermatoses diverses.

V. Syphilis.

VI. Maladies infectieuses aiguës.

VII. Rhumatismes chroniques.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Malgré que la valeur accordée aux préparations auriques soit toute récente, l'emploi de l'or en thérapeutique remonte aussi loin que la médecine elle-même. Il apparaît que certains médecins grecs en faisaient un usage assez courant, puisque Hippocrate s'exprime ainsi : « Ceux qui emploient l'or le pilent, le lavent et le fondent à petit feu après quoi ils le donnent en toutes rencontres ». Au Moyen-Age l'or fut préconisé par Arnauld de Villeneuve (1238-1314), par Basile Valentin, par Davissonc. Dans les écrits de Paracelse on en trouve indiqué une posologie et une préparation. Il importe d'ajouter qu'à cette époque les enthousiastes étaient moins nombreux que les sceptiques. « Il n'y a que les charlatans pour employer ce remède » dit Gabriel Fallope. Pour Ambroise Paré et Schroder l'or est éliminé dans les selles « tel qu'il a été pris par la bouche sans aucune diminution ». Bernard Palissy soutient que l'or ne peut être assimilé par l'estomac

et il ajoute avec humour : « J'aimerais mieux, si j'étais malade, avoir un escu que d'en avoir mangé un autre, en quelque sauce que le médecin me le scutmettre, car il me sert en l'estomac que de chose étrange et d'empesche et si je l'avais en ma bourse, il ne me saurait empescher ? ».

Au début du XVII^e Siècle, les préparations auriques gagnèrent de nouveau la confiance de certains médecins : Castagne de la Vigne (qui fut médecin de Louis XIII), Angelo Zala, Zacuto, Glouber, Sonin. Elles furent même assez à la mode pour que Molière les persiflât dans « Le Médecin malgré lui ». Au XVIII^e siècle, l'or disparut de la thérapeutique.

Après des travaux chimiques patients et des observations chimiques rigoureuses, un médecin de Montpellier, Jean-André Chrestien, tenta, au début du XIX^e siècle, de « relever l'anathème lancé contre l'emploi de l'or en thérapeutique ». C'est contre « les maladies vénériennes et lymphatiques » que ce métal lui avait semblé le plus actif sous forme de chlorures d'oxyde et enfin de muriate triple d'or et de sodium. Malgré ses efforts et ceux de ses élèves, Chrestien échoua complètement et Percy condamna formellement ces essais dans un rapport à l'Académie de Médecine. En 1890, Soulié porta sur la thérapeutique aurique un jugement qui pa-

rut alors sans appel : « L'or ? Longtemps encore les dentistes en useront plus que nous ».

Jusque là, seule la voie buccale avait été utilisée. Cela explique suffisamment l'absence de résultats satisfaisants.

Les découvertes de la chimie moderne, l'emploi des voies parentérales permirent de renouveler complètement la thérapeutique aurique et d'obtenir enfin des succès si longtemps cherchés. C'est à Feldt que revient le mérite de ces nouvelles recherches (1912). Son premier but fut de combattre par la chrysothérapie l'infection tuberculeuse. Il se basait pour cela sur une intéressante observation de Robert Koch qui avait affirmé l'effet inhibiteur considérable du cyanure d'or sur les cultures pures de bacilles tuberculeux.

Les longs et minutieux travaux de Feldt lui permirent non seulement de préciser l'auro-sensibilité remarquable des bacilles de Koch, mais également de mettre en évidence l'auro-sensibilité d'autres germes : Spirochètes, Streptocoques, Tréponèmes. C'est également à ce savant que l'on doit les lois chimiques les plus importantes pour l'emploi et l'action de la chrysothérapie : L'or seul ne possède aucune action thérapeutique et certaines combinaisons moléculaires bien définies sont nécessaires. On peut, grâce au radical sulfhydrique,

souder un atome de métal au noyau du carbone. Sur ces données, Feldt mit au point des combinaisons de plus en plus perfectionnées qui portèrent du simple cyanure pour aboutir à des complexes organiques beaucoup plus efficaces.

Les travaux de Feldt n'eurent pas le retentissement qu'ils méritaient. C'est après les expériences du physiologiste danois Holger Mollgaard que la chrysothérapie prit son véritable essor. Seule la thérapeutique de la tuberculose intéressa ce savant. Il put apporter la preuve de la destruction complète des bacilles de Koch par l'hyposulfite double d'or et de sodium.

Alors se développèrent avec une très grande rapidité les travaux d'abord expérimentaux, ensuite cliniques sur l'action des sels d'or dans la tuberculose. Nous n'avons pas à entrer ici dans le détail de la mise au point de cette chimiothérapie qui transformera la thérapeutique de l'infection bacillaire. Rappelons seulement qu'en France, Lumière, Léon Bernard, Dumarest et Ameuille contribuèrent à préciser l'action et les indications de la chrysothérapie anti-tuberculeuse.

Dès le début des travaux modernes sur les sels d'or, différents auteurs cherchèrent si l'on pouvait en obtenir des résultats intéressants dans d'autres affections. Les recherches de Feldt lui-même s'éten-

dirent à différentes maladies : Il tenta, sans donner à ce sujet de grandes précisions, de traiter ainsi la lèpre, la syphilis, les diverses spirochétoses, les septicémies.

A la suite des travaux de Feldt, des auteurs danois comme Knud Sécher des auteurs français Coste et Forestier, mirent au point l'une des plus intéressantes applications de la chrysothérapie en dehors de la tuberculose : le traitement par l'or des rhumatismes chroniques. Ils montrèrent que l'action de cette chimiothérapie semblait indépendante de toute étiologie précise, mais que dans le groupe confus des rhumatismes chroniques les polyarthrites infectieuses étaient beaucoup plus auro-sensibles que les rhumatismes dégénératifs ou arthroses.

Levaditi, Girard et Nicolau, Schlossberger et Menk jetèrent les bases d'une thérapeutique aurique de la syphilis, qui fut apportée dans la clinique par Fournier et Mollaret, Luttenberger, Janselme, Gougerot et Burnier, Müller et Gitmül, Blosi, Henck et Vonkimmel, Lebeuf et Mollard.

On tenta bientôt également des essais thérapeutiques par l'or de différentes affections cutanées : lupus nodulaires, tuberculides, psoriasis, érysipèle. Enfin, Löhe et Rosenfeld appliquèrent la chrysothérapie au traitement de la maladie de Nicolas et Fabre.

Il ne semble pas, à l'heure actuelle, qu'on ait épuisé toutes les ressources de la thérapeutique aurique.

CHAPITRE II

CONDITIONS CHIMIQUES DE L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE

Il est très rare que ce soit un corps simple qui possède le maximum de l'activité thérapeutique, aussi bien en chimiothérapie que dans n'importe quelle branche de la pharmacologie ou de la thérapeutique. Du reste, il semble bien que ce ne sont pas les éléments qui agissent mais soit les ions, soit les fonctions chimiques. A ce point de vue, il y a lieu de distinguer deux catégories de corps : les uns (mercure, bismuth) agissent en tant que métaux, les autres ne sont actifs qu'incorporés dans une molécule plus complexe (arsenic, or). Il y a là plus qu'un simple rapport de toxicité et l'activité, comme le pensait Ehrlich. Cet auteur supposait que si les arsénobenzols étaient plus actifs que les sels d'arsenic, c'est que cette combinaison permettait l'administration de doses d'arsenic plus fortes. En réalité, comme on voit dans l'exemple des composés auriques, un élément minéral peut, à lui seul, être dépourvu de toute action thérapeutique. L'impor-

tance de ce fait, bien mise en évidence par Feldt, est considérable, aussi bien au point de vue pratique que théorique. L'on verra, dans un des chapitres ultérieurs que le mode d'action de la chimiothérapie est vraisemblablement la catalyse des réactions de défense de l'organisme. Or, cette catalyse semble se faire par l'intermédiaire d'une combinaison organo-aurique. Il n'est d'ailleurs pas certain que ce soit la composition chimique qui importe ; tout ce qu'on sait c'est la nécessité d'une grosse molécule. Plus la molécule dans laquelle d'or est incorporé est grosse, plus le médicament semble actif. Dans le cas des préparations colloïdales (dont nous discuterons la spécificité plus loin) il ne s'agit même pas de molécule : l'or fait partie d'une micelle colloïdale. Il est donc possible que c'est l'état physique plus que l'état chimique qui importe.

Les préparations auriques actuelles peuvent se diviser en quatre catégories principales :

- a) or métallique colloïdal ;
- b) sels minéraux ;
- c) sels organiques hydrosolubles ;
- d) sels organiques liposolubles.

L'or colloïdal occupe une place très distincte parmi ces préparations, ses indications sont bien

définies et il entre dans la catégorie des colloïdes électrolytiques de Bredig qui agissent bien plus grâce à leur état physique qu'à leur nature chimique.

Le seul sel minéral qui soit encore utilisé est le thiosulfate double d'or et de sodium (sanocrysine, crisalbine).

Les préparations organiques sont très nombreuses et se réduisent au schéma d'un atome d'or monovalent fixé sur le carbone d'une molécule organique plus ou moins complexe. Les principaux produits sont les suivants :

aurothioglycérinesulfonate de sodium (allochrysine) ;

aurothioglucose (solganal B) ;

aurothiobenzidiazol (triphal) ;

aminorylphosphinate de sodium et d'or (aurophos), etc.

Tous ces produits peuvent être dissous dans l'eau ou bien suspendus dans de l'huile afin de ralentir leur absorption et leur diffusion.

La quatrième catégorie, celle des sels liposolubles est encore insuffisamment étudiée. Lecoq a préparé un camphodithiocarbonate d'or et de sodium.

En dehors de ces catégories, mentionnons les complexes de l'or avec l'iode, le cuivre, le cadmium, les arsénobenzènes et les complexes savonneux de Maurice Renaud.

CHAPITRE III

LOCALISATIONS TUBERCULEUSES EN DEHORS DU POUMON

Les succès de la chrysothérapie dans la tuberculose pulmonaire ont incité les divers auteurs à essayer la méthode dans d'autres lésions tuberculeuses. Les cas dans lesquels des résultats heureux ont été enregistrés sont les adénites, les lésions ostéo-articulaires et surtout les tuberculoses cutanées.



L'or a déjà été préconisé dans le traitement de la scrofule au début du siècle dernier par Legrand (1837), mais la véritable aurothérapie de la tuberculose ganglionnaire ne date que d'il y a trois ans. En 1931, Huguenin, Liberson et Dupont ont obtenu des résultats remarquables en utilisant des doses élevées de crisalbine par la voie intraveineuse. Ce sont surtout les formes suppurées qui réagissent, beaucoup plus que les formes indurées. Les auteurs atteignent jusqu'à 0,75 à 1 gramme par semaine

jusqu'à la dose totale de 6 à 10 grammes de crisalbine. La chrysothérapie constituerait le traitement de choix des tuberculoses ganglionnaires. La thèse de Y Dupont réunit un grand nombre d'observations intéressantes à cet égard. Notons que quelques succès ont été obtenus aussi avec le Lipaurol.

*
* *

Vers la même époque, Maurice Renaud a expérimenté également le complexe savonneux d'or et d'osmium dans les tuberculoses osseuses avec beaucoup de succès.

Plus récemment, Roederer a observé de grandes améliorations de l'état général et a vu dans onze cas de mal de Pott graves (six avec abcès) huit cas guérir dans des délais relativement courts. Il considère l'aurothérapie comme un excellent traitement adjuvant.

*
* *

L'aurothérapie jouit surtout d'une très grande faveur dans les tuberculoses cutanées. Divers auteurs ont vu la cicatrisation de gommes tuberculeuses sous l'influence de la chrysothérapie seule (Jean-

selme et Burnier ; Nicolas, Lebeuf et Weigert, etc.). La tuberculose verruqueuse semble réagir particulièrement bien (Ramel). Dans tous ces cas, d'ailleurs, il suffit d'un petit nombre d'injections pour amener la guérison complète. Ainsi, Ramel n'a fait que deux injections intraveineuses de crisalbine (l'une de 0,05, l'autre de 0,10).

Quant au lupus nodulaire, les résultats sont déjà beaucoup plus discutés et discutables. Dès 1913, Bruck et Gluck ont obtenu des guérisons avec le cyanure auro-potassique, mais Pittaluga et Covisa, puis Reyn, Hufschmitt, etc. rencontrent soit des échecs complets soit même des aggravations. Actuellement, avec les produits modernes, les résultats sont aussi discordants. MM. Pinard, Vernier et Mlle Versini ; Gaté et Michel ; Fernet ; Lebeuf et Mollard, etc. ont enregistré des résultats remarquables, alors que Gougerot ; Louste et Thibaut, et d'autres auteurs encore restent extrêmement sceptiques.

Par contre, la presque unanimité des auteurs reconnaît la grande efficacité des sels d'or dans les tuberculides cutanées (lichen scrofulosorum, lupus érythémateux, sarcoïdes, érythème induré de Bazin, etc.). Hufschmitt ; Bruno Bloch ; Pautrier et G. Lévy ont obtenu des résultats tout à fait remar-

quables, en n'ayant recours qu'à des doses infimes. Récemment, Gougerot et Burnier préconisent l'injection locale de crisalbine au 1/100°.

*
* *

Les sels d'or ont encore été essayés dans d'autres localisations tuberculeuses. Terrien a obtenu des résultats remarquables dans quatre cas d'affections de nature tuberculeuse du globe oculaire (sclérokératite, iridosclérokératite, iridochoroïdite, choroïdite, etc.).

Villaret, Bernal et Leduc ont publié un cas de résorption d'une ascite en quarante-huit heures après injection intrapéritonéale de 0,05 gr. de crisalbine.

Pellé a particulièrement étudié l'action de l'autothérapie dans le rhumatisme tuberculeux. Les résultats qu'il a obtenus l'autorisent à la recommander dans tous les rhumatismes aigus salicylo-résistants qui seraient, d'après lui, toujours de nature tuberculeuse. La méthode serait également efficace dans le rhumatisme tuberculeux chronique. Nous reviendrons plus loin sur la question des rhumatismes chroniques.

CHAPITRE IV

DIVERSES DERMATOSES

La chrysothérapie a été tentée avec plus ou moins de succès dans un assez grand nombre d'affections cutanées de gravités variées depuis l'érythème polymorphe jusqu'à la lèpre. Dans ce dernier cas, les résultats favorables de Paldrock n'ont été retrouvés ni par Jeanselme et Burnier, ni par Sézary, Dérot et Guédé. Ces derniers auteurs, de même que Jausion, ont obtenu des résultats franchement mauvais avec aggravation et même la mort. D'après Lebeuf et Mollard, comme d'après Lemaire, ce traitement semble devoir être abandonné.

Beaucoup plus encourageants sont les résultats obtenus dans le traitement du psoriasis. Depuis la première observation de Martenstein, en 1922, de nombreux cas furent publiés où les malades étaient sinon guéris du moins blanchis. D'après Noxon Toomey, les sels d'or seraient efficaces dans le psoriasis, même par la voie buccale.

Les essais systématiques de Burnier et Lotte montrent des résultats incertains. Sur dix cas de psoriasis traités par la crisalpine (0,25 gr. deux fois par semaine), ils ont obtenu trois blanchiments dont deux ont récidivé ultérieurement. Ils ont noté également le danger de l'érythrodermie.

Nicolas, Mollard et Lebeuf ont fait des essais sur 25 malades ayant résisté aux autres méthodes thérapeutiques (cacodylate de soude, novarsénobenzol, bismuth, etc.). Sur ces 25 cas, les auteurs ont obtenu 9 blanchiments complets, 5 blanchiments incomplets et 8 échecs.

*
* *

L'aurothérapie a encore été expérimentée dans l'érythème polymorphe, l'érythème noueux et le strophulus infantile (Lebeuf). Dans tous ces cas, il y a eu soit guérison complète soit une sérieuse amélioration. Par contre, il y a eu aggravation dans des essais tentés dans la maladie de Dühring-Brocq et dans l'eczéma.

Des auteurs américains ont essayé l'or dans le vitiligo en se basant sur les propriétés activantes de celui-ci sur les fonctions pigmentaires. Ces essais de Lindsay et de Béchet ne semblent pas entraîner la conviction.

Diverses préparations d'or ont été employées avec succès dans l'érysipèle. Dès 1914, Causse relate dans sa thèse des succès par l'or colloïdal. Puis, en 1926, Lewy et Freund, en 1927 Umber et Zollikofer et plus récemment Nardi ont insisté sur les excellents résultats obtenus par le solganal. Nardi est revenu d'ailleurs à l'or colloïdal et dans 20 cas a obtenu une guérison très rapide.

CHAPITRE V

SYPHILIS

Comme nous l'avons vu, la syphilis constitue l'une des indications les plus anciennement connues de la chrysothérapie. Cependant, jusqu'à ces dernières années et encore actuellement, elle joue un rôle assez effacé dans l'arsenal chimiothérapique utilisé contre cette maladie. Les premiers essais expérimentaux, effectués avec l'or colloïdal datent de 1911 et ils furent complètement négatifs dans les mains de Neisser. Dans les années suivantes, le chlorure d'or s'est montré efficace dans la syphilis expérimentale du lapin, beaucoup moins cependant que l'arsenic, le mercure ou le bismuth. En 1925, Levaditi, Girard et Nicolau ont constaté le pouvoir anti-syphilitique considérable de la sanocrysine de Mollgard.

Les expériences de Feldt, à la même époque, tendent même à démontrer la supériorité du solganal B dans la syphilis du lapin sur le salvarsan. En effet, l'or semble pouvoir se fixer sur le cerveau, alors que les autres médicaments ne peuvent attein-

dre les centres nerveux supérieurs. Il y a des résultats expérimentaux intéressants également sur d'autres affections à spirochètes (fièvre récurrente, sodoku, spirochétozes de divers animaux de laboratoire).

Les résultats cliniques ne sont cependant pas aussi probants que les faits expérimentaux. A partir de 1925, Fournier et Mollaret font des essais thérapeutiques avec la crisalbine en solution aqueuse ou en suspension huileuse. Les doses fortes du produit déterminent la disparition du tréponème du chancre, la cicatrisation des accidents primaires et secondaires et influencent favorablement les réactions sérologiques. Les injections intramusculaires d'émulsion semblent plus actives que les injections intraveineuses de la solution.

En 1927, Jeanselme et Burnier arrivent également à des conclusions analogues et montrent bien que la chrysothérapie trouve ses indications principales dans les syphilis arséno et bismutho-résistantes.

En 1930, H. Müller et Gitmul ont publié des cas nombreux traités au solganal B et ont constaté aussi que la chrysothérapie réussit souvent là où ont échoué l'arsenic, le bismuth et le mercure.

Il semble donc qu'on puisse se faire aisément une idée actuellement sur la valeur de la chrysothé-

rapie comparée à celle des autres méthodes antisyphilitiques. Lemaire a résumé les principales indications des sels d'or. Ce sont avant tout les syphilis résistant aux autres méthodes ; ensuite la syphilis chez les tuberculeux (Lebeuf et Mollard ; Cordier) et enfin les syphilis nerveuses.

Il ne faut cependant pas oublier les inconvénients des sels d'or, surtout aux doses qui sont nécessaires pour que leur activité antisyphilitique se manifeste suffisamment. Ce sont de fréquentes complications cutanées et rénales, c'est l'intensité particulière de la réaction d'Herxheimer, la possibilité des neuro-récidives et enfin la persistance fréquente de pigmentations à la place des accidents cutanés guéris par les préparations auriques.

Les sels d'or restent donc des médicaments de second plan dans la syphilis qu'il faut cependant connaître pour les appliquer dans les cas où les autres méthodes échouent.

CHAPITRE VI

MALADIES INFECTIEUSES AIGUES

Les seules préparations auriques qui aient été employées jusqu'ici avec succès dans diverses maladies infectieuses aiguës sont les produits colloïdaux. La thèse de Causse de 1914 renferme de nombreuses observations de pneumonie, de broncho-pneumonie et d'érysipèle favorablement influencés par les injections intraveineuses d'or colloïdal. Après la guerre, ce médicament a été essayé avec plus ou moins de succès dans les septicémies chirurgicales (Valegeas), dans l'infection puerpérale (Sabassier), etc.

On peut se demander dans ces cas-là, s'il s'agit bien d'une chrysothérapie ou bien une simple médication par le choc, ainsi que le font tous les colloïdes. Les indications que nous venons d'étudier ci-dessus sont celles de tous les métaux colloïdaux et, d'une façon générale, celles de toute thérapeutique par le choc. C'est d'ailleurs le même mode d'action, la température subissant une hausse après chaque injection, de même que les leucocytes augmentent

de nombre. On pourrait donc dire que l'or dans ces cas-là est sans spécificité s'il n'y avait tout de même le cas de l'érysipèle. On sait, nous l'avons vu plus haut, que l'érysipèle est aussi favorablement influencé par les sels d'or proprement dits que par les préparations colloïdales.

*
* *

D'ailleurs, à ce propos on pourrait discuter d'une façon générale sur la spécificité des agents chimiothérapique. On ne peut plus admettre aujourd'hui l'explication simpliste des substances introduites dans l'organisme et s'attaquant tout simplement aux microbes tout en ménageant les cellules de l'organisme. On sait, en effet, que la plupart des substances employées en chimiothérapie n'ont *in vitro* qu'une activité minime et parfois même nulle sur les microbes. Feldt a montré également que les agents anti-infectieux ne peuvent rien contre le microbe lorsqu'ils sont introduits dans un organisme mort. On a cherché dernièrement l'intermédiaire entre la substance chimiothérapique et le microbe et on a cru le trouver dans les éléments du système réticulo-endothélial. Ce système fixerait

les corps thérapeutiques et ceux-ci s'y incorporeraient dans des combinaisons protéiques complexes. Le rôle du système réticulo-endothélial a été prouvé par le fait que son blocage préalable affaiblit considérablement l'activité des médicaments.

Le mécanisme d'action des diastases fournit actuellement la base de l'hypothèse sur la chimiothérapie. On sait que toutes les diastases actuellement connues renferment un métal, adsorbé ou combiné à une grosse molécule généralement de nature protéique. Or, on tend à admettre que les agents chimiothérapiques jouent le rôle de ces co-diastases sans lesquelles l'activité du ferment est nulle.

Il semble d'ailleurs que les sels d'or n'agissent pas seulement dans les affections franchement infectieuses. A. Bernard a signalé récemment des cas de guérison de l'asthme et dans le chapitre suivant on verra que les sels d'or constituent actuellement l'un des meilleurs traitements du rhumatisme chronique et il n'est peut-être pas tout à fait certain que cette action soit uniquement anti-infectieuse.

Dans le même ordre d'idées, le traitement aurique a été essayé dans les lymphogranulomatoses malignes par voie musculaire avec des sels hyposolubles, qui semblent agir d'une part comme un catalytique et d'autre part comme facteur de sclérose.

Lœper et A. Lemaire préconisent une imprégnation lente, ils ont obtenu de très bons résultats dans une lymphogranulomatose maligne associée à une syphilis nerveuse.

Signalons de même l'heureux résultat obtenu par Lœper dans un cas d'endocardite lente à panaris d'Osler ou l'hyposulfite d'or en injection aqueuse et huileuse, associé au salicylate de soude intraveineux, a fait disparaître rapidement l'évolution fébrile et a provoqué une guérison rapide confirmée même après cinq mois.

CHAPITRE VII

RHUMATISMES CHRONIQUES

C'est à Jacques Forestier que revient le mérite d'avoir introduit l'or dans la thérapeutique rhumatologique. Par ses travaux successifs avec Coste et Locapère, il mit au point ce mode de traitement qui fut ensuite préconisé en France par Bezançon et M. P. Weil, Weissenbach et Françon, Rothery.

Il apparaît à l'heure actuelle que seules les formes d'origine infectieuses, les polyarthrites sont sensibles à la chrysothérapie. L'identification de telles formes n'est pas toujours d'ailleurs une chose aisée ; parfois l'infection reste inapparente. L'allure générale est torpide, la fièvre fait défaut ainsi que les stigmates locaux d'inflammation. D'autre part le rhumatisme infectieux peut se greffer sur des arthropathies préexistantes d'ordre métabolique ou dégénératif. Weissenbach a bien insisté sur ce dernier point qui explique pourquoi certains auteurs pensent avoir obtenu de bons résultats par l'or dans des rhumatismes chroniques non infectieux. En réalité, seul l'élément inflammatoire réagit heureusement à la chrysothérapie.

Au premier rang des rhumatismes chroniques

qui doivent bénéficier des sels d'or, il faut mettre les polyarthrites symétriques progressives de Bezançon et M. P. Weil. C'est dans ces formes dont le virus est encore totalement inconnu, mais dont l'origine infectieuse ne peut faire de doute, que les résultats ont été les plus frappants. Parmi les rhumatismes dont l'étiologie peut être précisée, on a tout naturellement été d'abord conduit à traiter ceux qui relèvent de la tuberculose. Contrairement à ce qu'on pouvait espérer, les résultats obtenus ne semblent jusqu'à présent dans ces cas aucunement supérieurs à ceux que l'on a observés dans les autres formes étiologiques.

Par contre les arthrites gonococciques semblent être particulièrement sensibles. Hagueneau a insisté sur ce point et a montré que l'on possédait depuis la chrysothérapie un moyen souvent efficace contre une catégorie de rhumatismes chroniques qui jusqu'alors paraissaient tout à fait rebelles à la thérapeutique.

Dans les arthrites en présence desquelles on doit incriminer la syphilis, la chrysothérapie doit être associée aux diverses médications antisypilitiques. A ce sujet une remarque très intéressante a été faite par Coste : La tolérance extraordinaire des sypilitiques aux sels d'or (médicaments antispécifiques de « seconde zone »), permet d'employer des

doses très importantes et de faire des séries prolongées.

Il faut également frapper fort pour Weissenbach et Françon dans les rhumatismes chroniques d'origine focale. Avant de mettre en train la chrysothérapie, on doit commencer d'ailleurs par détruire les foyers locaux (dents, sinus, amygdales, etc...). Ils échappent malheureusement bien souvent à l'enquête la plus complète et la plus minutieuse.

Peut-on parler de contre-indications de la chrysothérapie dans les rhumatismes chroniques ? Sans doute toutes les modalités diverses des arthrites hypertrophiques dégénératives ne pourront guère être modifiées par les sels d'or. Cependant il suffit qu'un élément inflammatoire y paraisse pour que cette thérapeutique ne soit pas complètement inutile. Ce qu'il est autrement important de signaler, c'est la nécessité de s'abstenir lorsque le rein ou le foie présentent des altérations qui doivent faire redouter l'apparition d'accidents.

Le choix des produits auriques employés contre les rhumatismes chroniques n'est pas sans intérêt. Tout d'abord il convient de rejeter définitivement l'or par voie buccale. Comme l'a fait remarquer M. P. Weil, c'est dans un but strictement com-

mercial que Schering en a préconisé l'emploi. L'or « ab ore » est totalement inopérant.

L'or colloïdal a de même échoué. C'est aux sels organiques d'or qu'on doit avoir recours. Ils comportent à peu près tous un élément soufré. Sa présence se justifie par des raisons chimiques de solubilisation (Fourneau) et d'heureuse combinaison au sein des tissus (Léonet). La nécessité de cette molécule soufrée permet même à Justin Bezançon de critiquer le mot de chrysothérapie. Il serait en effet plus légitime de dire traitement auro-soufré. On peut rapprocher de ce fait les très heureux résultats obtenus par Forestier à Aix-les-Bains qui est une station thermale essentiellement sulfureuse.

Pendant longtemps on employa surtout la crisalbine par voie intra-veineuse et l'allochrysine par voie intra-musculaire. Tout dernièrement Coste a apporté les résultats qu'il a obtenus avec le Solganal sous ses deux formes huileuses et aqueuses. Ses essais avaient pour but de tenter une chrysothérapie plus massive que celle qui avait pu être utilisée précédemment.

Le Solganal B aqueux ne donna à Coste que des déboires. Il a insisté à diverses reprises sur l'importance fâcheuse des réactions focales et générales que produisait cette préparation. Par contre, l'emploi du Solganal B huileux lui permit d'atteindre

sans inconvénient des doses élevées. « On a l'impression que les réactions biotropiques, les troubles viscéraux qu'on peut rencontrer au cours de ce traitement aurique sont ici atténués à condition de ne pas atteindre aux doses qu'on fait dans la tuberculose pulmonaire. Avec 2 gr. 50 et 3 gr. par série, le traitement donne satisfaction » (Coste).

On a donc à sa disposition une nouvelle préparation qui doit être utilisée comme les autres à une faible dose pour injection mais qui a le grand avantage de pouvoir être renouvelé beaucoup plus fréquemment. Tandis que l'on est obligé de laisser au moins deux mois d'intervalle entre les différentes séries d'allochrysine (Coste et Forestier), on peut reprendre au bout de trois semaines environ une série de Solganal B si l'état du malade le nécessite.

Il faut faire remarquer que la technique des séries répétées n'est pas acceptée par tous les auteurs sans exception. Lacapère pense que cette pratique permet sans doute une élimination plus facile des toxiques, mais qu'elle expose à des rechutes dans l'intervalle des séries. Aussi il préfère la méthode de « l'imprégnation continue » préconisée d'ailleurs par Léon Bernard et ses collaborateurs dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Au cours du traitement des rhumatismes chroniques par l'or, nous possédons, en dehors des mo-

difications cliniques qui doivent guider la thérapeutique, des tests biologiques de contrôle qui présentent une grande importance.

En règle générale, les valeurs de la sédimentation globulaire et du Vernes-Résorcine s'abaissent progressivement et reviennent peu à peu à la normale à mesure que le rhumatisme évolue vers la guérison sous l'influence de la thérapeutique.

La sédimentation globulaire ne demande qu'un outillage très simple. On ne retient que le chiffre lu au bout de la première heure : normalement il est de 5-12 mm. Dans les cas évolutifs, il peut atteindre 100 mm. et au delà. Le Vernes-Résorcine doit être recherché à jeun et demande une instrumentation optique complexe chez les sujets sains, il varie entre 5 et 30. Chez les rhumatisants (comme chez les tuberculeux pulmonaires) il peut dépasser 100.

Cependant, on ne saurait attribuer à ces tests de grand intérêt une valeur absolue. Rathery, Hagueneau, Coste ont cité des cas où l'absence de parallélisme entre les chiffres trouvés et les résultats cliniques obtenus étaient notables.

Les résultats généraux de la thérapeutique aurique dans les rhumatismes chroniques sont très remarquables. Forestier distingue avec raison les

cas traités, selon le moment du début de la chrysothérapie.

Dans les cas où le rhumatisme chronique datait de moins d'un an, alors qu'il était encore à la période subaiguë, on peut compter jusqu'à 70 % de complète guérison.

Dans les cas où le traitement chrysothérapique a été institué entre 18 mois et 3 ans après le début des accidents articulaires, les résultats, quoique brillants, sont moins favorables : 20 à 30 % de ces cas ne sont pas influencés et d'autre part on doit compter plus sur l'amélioration que sur la véritable guérison.

Plus tard enfin, il persiste presque toujours des déformations ankylosantes qu'aucune thérapeutique ne saurait modifier. Néanmoins, il faut toujours tenter la chrysothérapie car la diminution des douleurs, si fréquemment obtenue, amène une récupération fonctionnelle partielle de l'usage des membres.

CONCLUSIONS

1° Les sels d'or, ayant acquis définitivement droit de cité dans l'arsenal chimiothérapique moderne, sont utilisés depuis de longs siècles contre les affections lymphatiques, cutanées et contre la syphilis. Ce sont cependant les travaux modernes qui en ont bien précisé les indications aussi bien dans la tuberculose pulmonaire qu'en dehors de celle-ci.

2° Les préparations auriques ont été préconisées dans les tuberculoses cutanées, ganglionnaires et osseuses. Les indications les plus formelles sont constituées par les lésions de la peau et en particulier par les tuberculides.

3° Les travaux effectués jusqu'ici tendent à condamner l'or en tant que traitement de la lèpre, par contre, il constitue un médicament assez actif du psoriasis.

4° L'activité anti-syphilitique de l'or est indiscutable, mais notablement moindre que celle des agents habituellement utilisés. L'or est indiqué dans certains cas bien définis :

a) syphilis résistant à l'arsenic, au bismuth et au mercure ;

b) certaines syphilis nerveuses, et

c) la syphilis chez les tuberculeux.

5° Dans les maladies infectieuses aiguës, ce sont surtout les préparations colloïdales d'or qui semblent actives et leur spécificité dans ce cas est discutable.

6° Depuis quelques années, les sels d'or sont considérés comme les médicaments de choix des rhumatismes chroniques. Ceci reste vrai lorsqu'on sait sélectionner ses malades. Les indications précises de l'aurothérapie dans ces cas restent encore à préciser.

Vu : *Le Doyen,*
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président,*
M. LœPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BECHET. — Arch. of Derm. a. Syph., mars 1930.
- BERNARD. — Congrès intern. Asthme, Mont-Dore, 1932.
- BURNIER. — Arch. Derm.-Syph. Hôp. Saint-Louis, mars 1929.
- CAUSSE. — Les injections intraveineuses d'or colloïdal dans le traitement de la pneumonie, la bronchopneumonie et l'érysipèle. Th. Paris, 1914-1915.
- CORDIER. — Soc. Méd. Hôp. Lyon, 24 nov. 1931.
- FELDT. — Klin. Woch. 19 fév. 1926 ; 11 juin 1927.
Arch. f. Derm. u. Syph. 25 août 1930.
- FERNET. — Journ. Méd. et Chir. prat. 1932, CIII, 87.
- FORESTIER. — Gaz. Méd. France, 1932, XXXVII, 275.
- FOURNIER et MOLLARET. — Académie des Sc., 7 Déc. 1925.
- GATÉ et MICHEL. — Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., juillet, 1929.
- GOUGEROT. — Soc. fr. Derm. et Syph. 11 fév. 1932.
- GOUGEROT et BURNIER. — Soc. fr. Derm. et Syph., 9 juin 1932.
- HUFSCMITT. — Paris-Méd. 14 août 1926.

- HUGUENIN, LIBERSON et DUPONT. — Presse Méd., 6 juin 1931.
- JEANSELME et BURNIER. — Presse Méd., 18 août 1926.
- LEBEUF et MOLLARD. — Les sels d'or en dermatologie et en syphiligraphie. Paris, Masson, 1932.
- LEMAIRE. — Progrès Méd., 1931, n° 47, p. 2056.
- LEVADITI, GIRARD et NICOLAU. — Presse Méd. 1925, n° 64.
- LœPER et A. LEMAIRE. — Annales d'anatomie pathologique, Tome VIII, 1931.
- LœPER. — Thérapeutique Médicale, 1933.
- MARTENSTEIN. — Dermat. Ztschr. juin 1926.
- MULLER et GITMUL. — Dermat. Ztschr. Janv. 1931.
- NICOLAS, LEBEUF et WEIGERT. — Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. 28 mai 1931.
- PALDROCK. — Arch. f. Schiff u. Tropenhyg. 1927, XXXI, 459.
- PAUTRIER et LÉVY. — Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. nov. 1928.
- PELLÉ. — Paris-Méd. 3 déc. 1932.
- PINARD, VERNIER et VERSINI. — Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. Juin et juillet 1928.
- PITTALUGA et COVISA. — Schw. Med. Woch. 1927, n° 13.
- RAMEL. — Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. juillet 1928.
- RENAUD (M.). — Soc. Méd. Hôp. Paris, 6 nov. 1931.
- ROEDERER. — Soc. Méd. Hôp. Paris, 9 juin 1933.

SABASSIER. — L'or colloïdal intraveineux. Th. Paris, 1921.

SÉZARY, DÉROT et GUÉDÉ. — Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., nov. 1929.

TERRIEN. — Progrès Méd. 1933, n° 10.

TOOMEY. — Urologic a. Cuaneous Rev. déc. 1927.

VALEGEAS. — Les injections intraveineuses d'or colloïdal dans le traitement des septicémies chirurgicales. Th. Bordeaux, 1921-1922.

VILLARET, BERNAL et LEDUC. — Gaz. des Hôp., 28 mai 1930.

WEISSENBAACH et FRANÇON. — Journ. Méd. fr. janvier 1935.

